

共同利用研究ハイライト

重水素置換物質の機能発現機構の解明に向けた量子多成分系分子理論の開発

立川 仁典 横浜市立大学大学院 生命ナノシステム科学研究科・データサイエンス研究科 教授

重水素(D)は軽水素(H)と化学的に等価な性質を持つと考えられ、これまで重水素は軽水素を理解するためのツールとして利用されてきた。しかし昨今、軽水素を重水素に置換した医薬品や材料の積極的な活用が進んでいる。例えば、重水素化された有機EL材料においては発光効率や耐久性の向上が報告され、医薬品分野においても重水素を有効活用することは必須となりつつある。分子骨格の一部に重水素を導入した重テトラベナジン(図1)は、2017年にアメリカ食品医薬品局(FDA)により新薬として承認された。テトラベナジンは、ハンチントン病に対する代表的な医薬品であり、部分的に重水素化することにより、服用回数が少なく済む、副作用が起こりにくい、吸収がより良い、といった機能が発現する。医薬品や材料の開発には、トレードオフとなる様々な因子を考慮する必要があり、多大な時間とコストを要する。一方、重水素置換された医薬品や材料では、化学的・物理的な条件を満足しつつ、特性を向上させることが期待される。しかしながら、重水素置換により医薬品や材料の性質が大きく変化する機構は、未だ明らかにされていない。この

理解のためには、重水素・軽水素の原子核の古典力学的振る舞いだけでなく、ゼロ点振動やトンネル効果といった量子力学的効果の考察が必要である、と我々は考えている。

一方、分子レベルでの量子化学計算では、一般的に分子軌道(MO)計算や密度汎関数理論(DFT)計算が用いられる。しかし、通常用いられる計算手法では、軽水素・重水素の原子核の量子効果を直接取り込むことは困難である。そこで、我々のグループではこれらの効果を直接取り扱うために、多成分系分子軌道(MC_MO)法^[1]、多成分系量子モンテカルロ(MC_QMC)法^[2]、多成分系密度汎関数(MC_DFT)法^[3]、また第一原理経路積分分子動力学(PIMD)法^[4]の開発・実装、および様々な応用計算に取り組んできた。

本レターでは、重テトラベナジンの反応部位に対するモデル化合物として、軽水素を部分的に重水素化したアニソール($C_6H_5OCD_3$)分子を対象とし、先ほど紹介したMC_DFT法を用いて計算した研究成果^[5]を簡単に報告する。重水素置換による効果は、代謝酵素での化学反応における速度論的同位体効果(KIE)に関係する。そのため、

KIEの発現機構の解明に向け、重水素置換による分子構造や電子状態の変化が反応に与える影響を理論的に解析することを試みた。

まず、モデル化合物であるアニソール分子の構造における、幾何学的H/D同位体効果に着目した。重水素化アニソール分子における CD_3 中のC-D距離は、軽水素アニソール分子における CH_3 中のC-H距離よりも短くなった。これは、C-H(C-D)結合方向のポテンシャルエネルギー曲線における非調和性が、C-H(C-D)伸縮振動の波動関数に影響を与えたためである。また、重水素周辺の電荷分布は、軽水素周辺の電荷分布よりも大きくなった。この結果は、軽水素原子核・重水素原子核の空間的広がりによる電荷分布の違いが影響したと考えられる。次に、メトキシラジカルによる軽水素・重水素引き抜き反応を計算したところ、重水素化アニソール分子の方が、軽水素アニソール分子に比べて活性化障壁が大きくなった。さらには、置換した重水素原子の数が大きくなるのに伴い、引き抜き反応における活性化エネルギーが大きくなり、KIEがより大きくなることがわかった。これは、重水素化によ

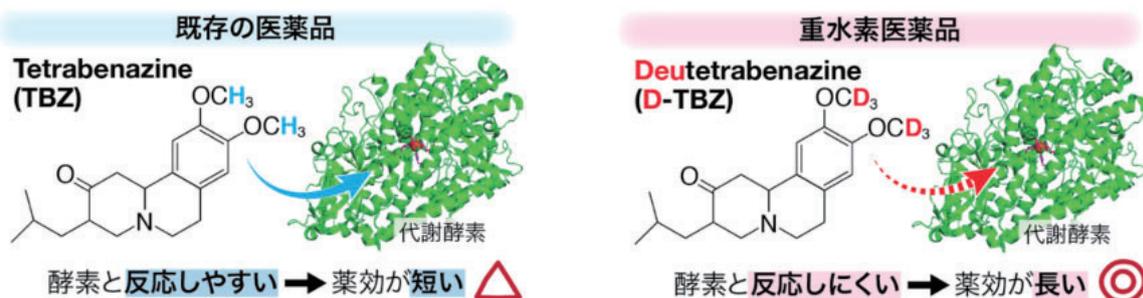


図1 重水素医薬品の一種である重テトラベナジン。2017年FDAで新薬として承認されるが、薬効持続性の機構は未解明である。

る反応速度の低下を意味する。以上のように、本手法を用いることで、重水素置換された化合物の構造、電荷分布、エネルギー変化を定性的に説明することができた。現在、タンパク質や溶媒分子などの周辺環境を含めた計算^[6]や、核電子相関のさらなる開発^[3]を行い、より高精度・大規模計算に向けたプラットフォームを構築中である。周囲環境を十分に含め、重水素置換による構造や反応機構の違いを定量的に明らかにすれば、重水素医薬品の合理的な設計に向けた指針を提供できるものと期待される。

このように我々のグループでは、重

水素化された医薬品や材料の新規合成法、そして機能発現機構の解明に向け、新しい量子化学計算手法を開発している。最近では、高感度緑色蛍光タンパク質における「異常重水結合長」についても、本理論手法によりその機構を解明することに成功した^[7]。このような研究が実施できるのも、整備された並列計算機環境によるところが大きい。まだ黎明期である「重水素化学」の発展のためにも、引き続き計算科学研究センタースパコン環境のサポートを受けることができれば幸いである。



たちかわ・まさのり

1995年早稲田大学大学院理工学研究科化学専攻で学位取得。1994年早稲田大学理工学部助手、1995年早稲田大学理工学総合研究センター講師(専任)、1997年日本学術振興会特別研究員(PD)、2000年理化学研究所基礎科学特別研究員、2003年横浜市立大学大学院助教授、2003年科学技術振興機構さきがけ研究員(兼務)を経て、2006年より横浜市立大学大学院教授。専門は、理論化学、量子化学、計算科学、データサイエンス。

参考文献

- [1] M. Tachikawa, *Chem. Phys. Lett.* 360, 494-500 (2002).
- [2] Y. Kita, R. Maezono, M. Tachikawa, M. Towler, and R. J. Needs, *J. Chem. Phys.* 131, 134310 (2009).
- [3] T. Udagawa, T. Tsuneda, and M. Tachikawa, *Phys. Rev. A*, 89, 052519 (2014).
- [4] K. Suzuki, Y. Kawashima, and M. Tachikawa, *Frontiers of Quantum Chemistry*, Chapter 16, pp.377-399, Springer Singapore, 2018.
- [5] Y. Kimura, Y. Kanematsu, H. Sakagami, D. S. R. Rocabado, T. Shimazaki, M. Tachikawa, and T. Ishimoto, *J. Phys. Chem. A*, 126, 155-163 (2022).
- [6] Y. Kanematsu and M. Tachikawa, *J. Chem. Phys.* 141, 185101 (2014).
- [7] M. Takakuwa, Y. Kita, T. Shimazaki, Y. Kanematsu, T. Ishimoto, M. Adachi, and M. Tachikawa, *B. Chem. Soc. Jpn.* in press (2023).

共同利用研究ハイライト

セロビオース水溶液のXAS測定

佐々木 岳彦 東京大学 大学院新領域創成科学研究科 准教授

近年、有機溶媒を用いずに水やイオン液体を溶媒としたバイオマス変換が注目されている。我々は、バイオマス資源から得られる多価アルコールの高温水中での環化脱水過程について、研究を進めている^[1,2]。この過程で、糖アルコール関連分子と水分子との相互作用の重要性が改めて確認された。分子研UVSORの長坂将成氏は、液体試料に関して膜厚を制御できるセルを開発して軟X線分光実験を行い、実験結果とシミュレーションから溶質分子と

溶媒分子との相互作用の描像を得ることに成功している^[3]。このことから、糖関連物質と溶媒分子との相互作用の研究を行うという着想に至った。

本研究では、バイオマス変換における出発物質の一つであるセルロースのモデル物質として二糖類のセロビオースを取り上げた(図1)。UVSOR-III BL3Uにおいて、セロビ

オース水溶液の炭素K端のXASスペクトルを測定し、濃度依存性(25℃における0.20 M及び0.15 M)、温度依存性(0.20 Mにおける25℃から60℃まで5℃ごと)を検討した。顕著な濃度依存性は見られなかったが温度依存

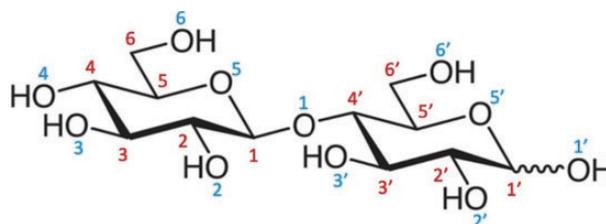


図1 セロビオースの構造

性は見られた。図2は各温度におけるセロビオース水溶液のXASスペクトルである。A (289.3 eV)、B (290.7 eV) 及びC (293.6 eV) の3つのピークが見られた。また、真空中のセロビオースのシミュレーション結果から、290 eVの位置をA'と呼ぶことにする。スペクトルにおいて、高温ほどAのXAS強度に対するA'及びBのXAS強度が大きくなっていることがわかった。

XASスペクトルのシミュレーションを目的として、セロビオース水溶液(セロビオース1分子に水70分子の系)及び真空中のセロビオース(セロビオース1分子のみの系)について、周期境界条

件下、第一原理分子動力学計算により25, 40, 60 °Cで熱平衡化した。プログラムとしてはPIMD^[4]ソフトウェア及びCP2Kを用いた。RPBE交換相関汎関数、TZV2P基底、GTH擬ポテンシャルを適用した。図3にMD計算のスナップショットを示す。平衡に達した後のトラジェクトリーから炭素K端では1,000点の構造を抽出し、垂直電子励起を計算して重ね合わせを行い平均化することによりXASのシミュレーションを行った。計算は半コアホール法に基づく全電子計算を行った。PBE交換相関関数、6-311G(d,p)基底を適用した。

図4はセロビオース水溶液の各温度

におけるシミュレーションXASスペクトルである。測定されたスペクトルと対応するA (290.4 eV)、B (291.7 eV) 及びC (294.1 eV) のピークが見られた。一方、真空中のセロビオースには291 eVに水溶液にはないA'のピークが見られた。シミュレーションの結果から、ピークAは水酸基の結合した炭素原子、Bはヘミアセタール構造の炭素原子、Cは全種類の炭素原子の吸収に由来することがわかった。シミュレーションにおいては、AのXAS強度に対するA'の強度が高温ほど大きくなっており、これは測定結果と一致する。そこで、分子動力学計

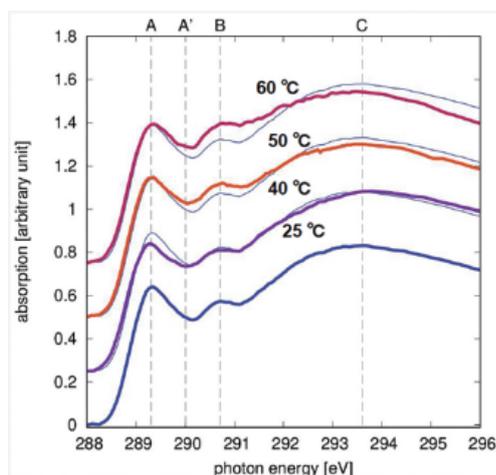


図2 セロビオース水溶液の炭素K 端の測定XAS の温度依存性。0.20 M における25 °C (青色)、40 °C (紫色)、50 °C (橙色)、60 °C (桃色)。細い青色のグラフはガイドのための25 °C のデータ。

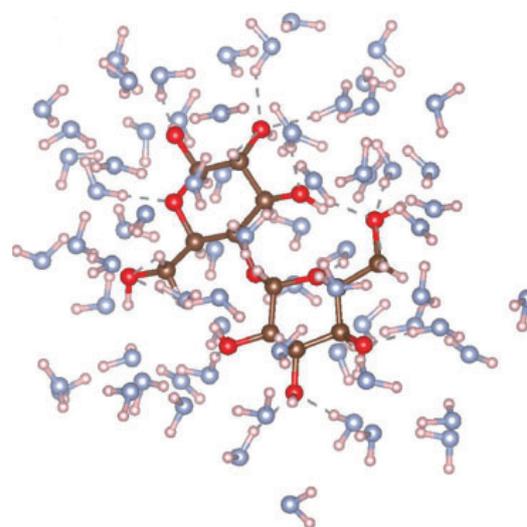


図3 セロビオース水溶液のMD計算のスナップショット。

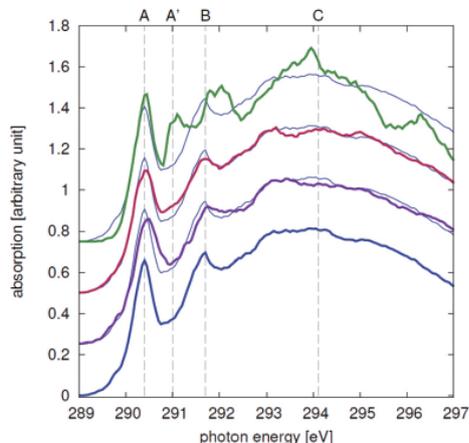


図4 セロビオースの炭素K 端のシミュレーションXAS スペクトル。セロビオース水溶液の25 °C (青色)、40 °C (紫色) 及び60 °C (桃色) 及び25 °Cにおける真空中セロビオースのスペクトル(緑色)。細い青色のグラフはガイドのためのセロビオース水溶液25 °C のデータ。

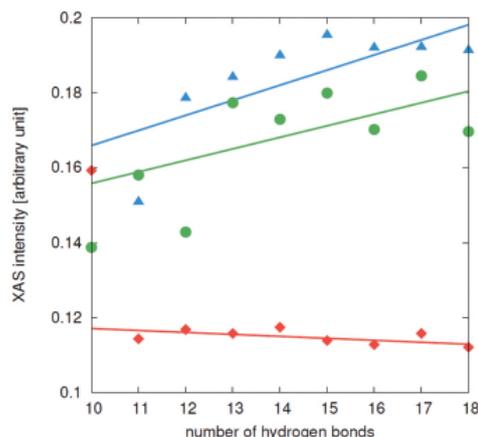


図5 水素結合の数とXASスペクトルの強度の関係。ピークA (緑色●印)、A' (赤色◆)、B (青色▲)

算のトラジェクトリーを詳しく解析し、局所構造について詳しく調べた。構造の解析から、セロビオース分子と水素結合する水分子の数は25、40、60℃においてそれぞれ14.3、13.0、12.7個と高温ほど少なくなることがわかった。この水素結合の数が前述のXASスペクトルの温度依存性に反映されている可能性がある。これを確かめるために、XASスペクトルを求めた構造を温度に関係なく水素結合の数ごとに分類し、A、A'及びBのXAS強度との相関をプロットした(図5)。比A'/Aを考えると、水素結合の数が大きくなるほどAのXAS強度に対するA'の強度は小さくなる。比A'/Aの増加は水素結合の

減少を表していることがわかった。以上のように、XASスペクトルの測定とシミュレーション結果から、セロビオース水溶液の水和構造の温度依存性を明らかにすることができた^[5]。このように、液体試料のXAS測定により、溶質分子と溶媒分子の相互作用が明確になることから、今後もますます適用範囲の拡大が期待される。

本研究は、赤沢第輔君(東京大学大学院新領域創成科学研究科複雑理工学専攻 修士修了)、志賀基之先生(日本原子力研究開発機構)、長坂将成先生(分子科学研究所)との共同研究として実施されました。



ささき・たけひこ
東京大学理学部化学科卒業
東京大学大学院理学系研究科化学専攻博士課程修了
東京大学博士(理学)
東京大学 理学部化学科助手
東京大学 大学院新領域創成科学研究科複雑理工学専攻 准教授
触媒化学・表面物理化学の実験・計算化学研究を行っている。

参考文献

- [1] Chang, Y. L.; Sasaki, T.; Ribas-Arino, J.; Machida, M.; Shiga, M., *Journal of Physical Chemistry B* **2019**, 123, 1662-1671.
- [2] Kondo, T.; Sasaki, T.; Shiga, M., *Journal of Computational Chemistry* **2021**, 42, 1783-1791.
- [3] M. Nagasaka, H. Yuzawa, T. Horigome, and N. Kosugi, *J. Electron Spectrosc. Relat. Phenom.* 224, 93-99 (2018).
- [4] PIMD version 2.4.0 <https://ccse.jaea.go.jp/software/PIMD/index.en.html>, 2020
- [5] Akazawa, D.; Sasaki, T.; Nagasaka, M.; Shiga, M., *Journal of Chemical Physics* **2022**, 156, 044202.

共同利用研究ハイライト

放射光によるフェムト秒電子緩和の時間観測

金安 達夫 九州シンクロトロン光研究センター 加速器グループ 副主任研究員

1. はじめに

シンクロトロン放射の波形は相対論的電子の加速度運動を反映する。このことは電子の運動を磁場で上手く操作すれば、放射光が得意とする真空紫外からX線までの広い波長域で、光パルスの波形を自在に制御できることを意味する。ところが一般的に放射光のパルスは多数の電子の放射が乱雑に重なり合ったものであり、個々の電子の放射波形はその中に埋もれてしまう。そのため、これまで放射光の利用研究で電子の放射波形に関心がもたれることは

殆どなかった。

我々のグループではUVSOR-IIIに設置されたアンジュレータを使って、シンクロトロン放射の波形制御法とその利用法の探求を進めてきた。アンジュレータとは周期的に極性が変化する磁石を用いて電子に蛇行運動をさせて、電子の進行方向に放射光を発生する光源装置である。このような装置を二台ならべたタンデムアンジュレータを通る電子の放射波形は、磁石周期の回数だけ振動する電磁波のペアになる(図1)。もちろん実際の放射光源では多数の電

子が乱雑に放射を発生して重なり合うが、電子ビームの質が良い光源ならば、個々の電子が発生するダブルパルス状の放射(光波束ペア)の時間構造を利用できることを我々は見出した。この光波束ペアの電場サイクル数や偏光状態はアンジュレータが作る周期的な磁場分布で決まり、光電場の時間間隔は一般的な加速器技術によりアト秒レベルで制御できる。我々のグループではタンデムアンジュレータからの放射光が持つ時間特性の利用法の探求を進め、これまでに原子の量子状態制御^[1-3]、光電

子干渉の観測^[4]、光波束の電場再構成^[5,6]、アト秒オーダーの遅延時間測定法の開発^[7,8]など様々な研究成果が得られている。本稿ではタンデムアンジュレータの利用研究の一例として、原子のフェムト秒電子緩和の時間観測^[9]を紹介する。

2. フェムト秒電子緩和の時間追跡

極端紫外より短い波長の光を使うと原子の内殻電子を励起やイオン化することが出来る。内殻に空孔が生じた不安定な原子は電子緩和（オージェ過程）や蛍光緩和によって安定化するが、その緩和過程はアト秒からフェムト秒程度という極めて短い時間（寿命）で進行する。これまでは分光学的手法で測定したスペクトルの線幅から得られる寿命が唯一の時間情報であったが、この様々な物質系に共通するエネルギー緩和過程の理解には、その電子ダイナミクスを実時間で捉えることが有効である。実験的には内殻空孔の生成と緩和の観測用に超短光パルスのペアを用いれば、この実時間観測は実現できるだろう。ただし内殻電子の遷移を起こす極端紫外よりも短い波長域で超短光パルスペアを発生することは最先端のレーザー技術を用いても難しい。そこで我々はタンデムアンジュレータが発する軟X線波長域の光波束ペアを使って内殻空孔の緩和の時間追跡に挑んだ。

観測対象はキセノン原子の4d電子を励起した内殻空孔状態（寿命6 fs）の電子緩和である。実験はUVSOR-IIIの光源開発ビームラインBL1Uで行った。タンデムアンジュレータか

ら放射された光波束ペアをキセノン原子ビームへ照射し、内殻空孔状態の生成量をオージェ過程の後に放出される蛍光収量として測定した（図2a）。光波束ペアの時間差を変えながら蛍光強度を観測すると（図2b）、蛍光強度はおよそ63アト秒周期で変動し、さらにその振幅が時間差の増加によって急激に減少した。この周期変化は光波束ペアによる励起で生じる量子的な干渉効果によるものであり、時間周期は4d電子の6p軌道への遷移周波数に対応している。一方、振幅の減衰は内殻空孔の緩和を反映しており、実験結果は理論計算で良く再現された。すなわち、放射光を用いてフェムト秒域の超高速現象を実時間観測できることが示された。これは一般的な放射光実験の時間分解能（数十ピコ秒）と比べて圧倒的に早い時間領域であり、この結果はフェムト秒域の超高速現象の研究にも放射光が有効なことを強く示唆する。本手法の短波長化や少数サイクル化に原理的な制約はなく、今後は本手法のさまざま

な物質系への応用が期待される。

3. おわりに

UVSOR-IIIは高性能小型低エネルギー加速器であり、熱負荷や放射線防護といった技術的な困難無しに柔軟に実験装置を配置し、高品質ビームを利用する新しい実験手法の開拓に挑戦できる、世界的にも極めてまれな研究環境である。この貴重な研究環境のもと、タンデムアンジュレータの研究は彦坂泰正教授（富山大学）、加藤政博特任教授（広島大学・分子研）をはじめ、多くの方々との共同研究として進めている。またタンデムアンジュレータの実験は加速器の特殊な調整が必要なことから通常のユーザー運転日での実施が難しく、UVSORのマシンスタディ日や週末に行っている。本研究の実施に当たり、ビームライン担当者の平義隆准教授と太田紘志博士をはじめ、UVSORスタッフの皆様から多大なご支援をいただいた。この場を借りて御礼申し上げる。

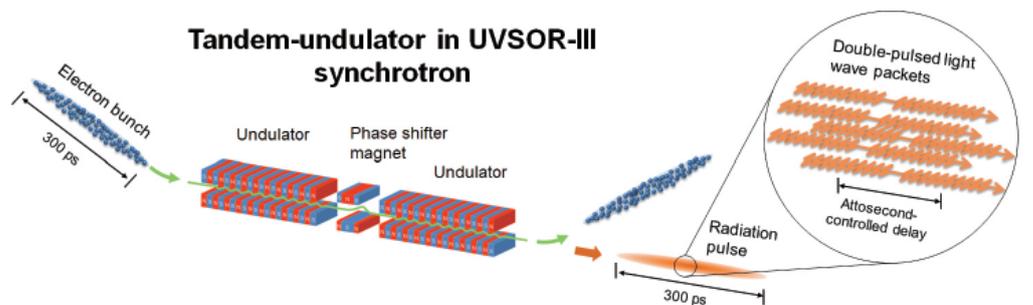


図1 タンデムアンジュレータを通る電子集団からの放射。電子集団に含まれる個々の電子がダブルパルス状の放射（光波束のペア）を発生する。光波束の時間間隔はアンジュレータ間の位相子電磁石でビーム軌道を蛇行させて調整する。

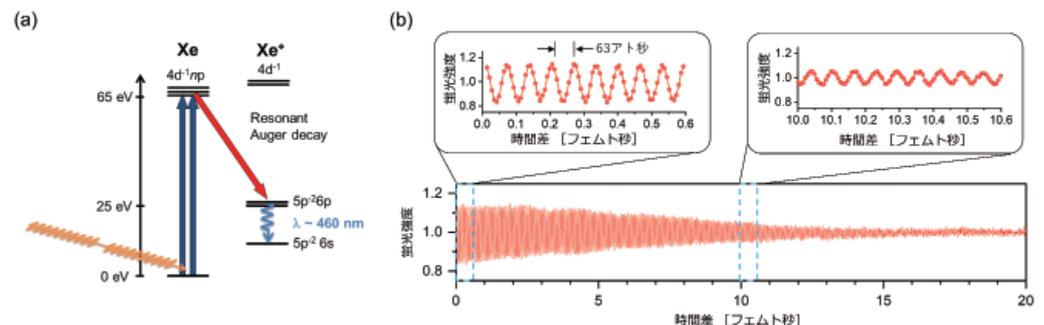
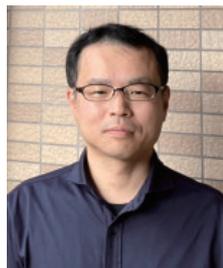


図2 キセノン4d空孔の電子緩和の時間観測。(a) キセノン原子のエネルギー準位。(b) 蛍光強度の遅延時間依存。

参考文献

- [1] Y. Hikosaka et al., *Nat. Commun.* **10**, 4988 (2019); **12**, 3782 (2021).
- [2] T. Kaneyasu et al., *Phys. Rev. Lett.* **123**, 233401 (2019).
- [3] 金安達夫, 彦坂泰正, 加藤政博, 日本放射光学会誌 **33**, 327 (2020).
- [4] T. Kaneyasu et al., *Sci. Rep.* **13**, 6142 (2023).
- [5] T. Fuji et al., *Optica* **10**, 302 (2023).
- [6] 保坂将人, 金安達夫, 藤貴夫, 加藤政博, 日本放射光学会誌 **36**, 53 (2023).
- [7] T. Kaneyasu et al., *Sci. Rep.* **12**, 9682 (2022).
- [8] Y. Hikosaka et al., *Sci. Rep.* **13**, 10292 (2023).
- [9] T. Kaneyasu et al., *Phys. Rev. Lett.* **126**, 113202 (2021).



かねやす・たつお
2004年東京都立大学大学院理学研究科博士課程修了。東京大学大学院工学系研究科、分子科学研究所での博士研究員を経て、2008年九州シンクロトン光研究センター研究員。2009年より現職。専門は原子分子物理と光源加速器。

新装置紹介

超伝導量子干渉素子 (SQUID) 型磁束計 MPMS-3

機器センター 中村 敏和

磁性は物性科学や電子材料研究分野において、凝縮系の基本的かつ重要な物理量です。化学や生物分野においても、原子価やスピン状態、結晶場、磁気異方性は分子の電子状態や局所構造を理解する上で重要です。超伝導量子干渉素子 (SQUID) 型磁束計は、超高感度に物質の磁化を測定することが出来ます。温度や磁場などの制御を全自動で行え、分子研の共同利用でも稼働率の高い装置です。優れた操作性で、物性計測や寒剤の取り扱いに不慣れなユーザーでも操作が容易です。ハイスループットなデータ収集が行え、リアルタイムに適用しています。文部科学省「マテリアル先端リサーチインフラ (ARIM)」事業の支援により、2023年1月にSQUID型磁束計 Quantum Design社製MPMS-3が導入されました。これで機器センターのSQUID型磁束計は、3台稼働体制になります。

磁化測定モードはDCスキャンモードと後述オプションの交流磁化率モードに対応しています。予算内での最大効果を考えて、VSMモード (Vibrating Sample Magnetometer) の搭載は諦めて、オプション類を充足させていま

す。温度範囲は、1.8 ~ 400 K (スタンダード)、磁場範囲、-70000 ~ 70000 Oeです。

導入したオプション類および特徴は下記になります。

導入したオプション類

オープン：315 ~ 1000 Kの磁化測定が可能。特殊な試料ホルダーを使用することで、試料空間全体ではなく試料のみを局所的に加熱。オープン用試料ホルダーは原則としてユーザーに準備して頂きます。

超低磁場：フラックスゲートセンサにより、超伝導マグネット内の残留磁場を通常時よりも大幅に低減。低磁場下での超伝導体等の詳細な磁場依存測定が行える。磁場均一性：±0.05 Oe, 測定磁場範囲：±5 Oe

交流磁化率：超伝導体、量子スピン系等の様々な試料の磁気応答や緩和の測定が可能。交流周波数範囲：0.1 Hz ~ 1 kHz, 交流振幅：0.1 ~ 10 Oe

電気特性：交流法により電気抵抗、ホール効果等の測定が可能。磁場水平方向または垂直方向に試料を固定。電流範囲：10 nA ~ 100 mA, 4端子法：最

大5 MΩ, 2端子法：2 MΩ ~ 1 GΩ

特徴

MPMS-3は、分子研既存の同社製MPMS-7, MPMS-XLと磁化の検出原理は同じですが、操作性は大きく異なります。

試料セッティング：SQUID型磁束計では、静磁場で磁化した試料を動かし、ピックアップコイルに生じる誘導起電力でSQUID近傍に微小磁場を発生させ、誘導起電力を検出・換算し試料の磁化を正確に見積もります。そのため、試料を正確に磁場中心で駆動させ、適切なSQUIDレスポンスカーブを得ることが重要です。MPMS-3ではロッドには可動部がなく、試料のセットも治具があるためにユーザーがミスをすることは減っています。リニアトランスモーターも大きな改善が為されています。また、標準試料ホルダー (石英, 真鍮)、ストロー、オプションのホルダーなどはあらかじめ熱収縮の効果が取り込まれていて自動制御されます。そのため、ユーザーは実験を始める前に、試料ホルダーの種類を選択する必要があります。試料のセッティングから実験開始までウィザード形式になってユーザー